

А.Г. Чучалин, д.м.н., профессор, НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития, г. Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания



А.Г. Чучалин

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) наряду с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом входит в группу ведущих хронических заболеваний; на их долю приходится более 30% среди всех других форм патологии человека.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит ХОБЛ к заболеваниям с высоким уровнем социального бремени, которая широко распространена как в развитых, так и в развивающихся странах. По прогнозу, составленному экспертами ВОЗ, на период до 2020 г. ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но и войдет в число лидирующих причин смертельных исходов. В то же время ожидается снижение уровня летальности от инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, туберкулеза и т. д.

Современная концепция ХОБЛ, разработанная экспертами ВОЗ (GOLD, 2006), основана на том, что это заболевание можно предотвратить (первичная профилактика) и достаточно успешно лечить (вторичная профилактика). Часто тяжесть течения и прогноз ХОБЛ определяются экстрапульмональными проявлениями болезни.

! Необходимо подчеркнуть, что лечебные и профилактические программы при ХОБЛ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых она протекает.

В клинической практике необходимо различать заболевание, проявившееся при естественном течении ХОБЛ. К ним можно отнести группу сердечно-сосудистых патологий, остеопороз и т. п. Другой клинический сценарий может развиваться у пациентов, длительно страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, к которым присоединяются обструктивные нарушения вентиляционной функции легких. Часто появление одышки у этой категории больных связано не столько с сердечной, сколько с дыхательной недостаточностью или же с сочетанными проявлениями сниженной функции как легких, так и сердца.

Среди достаточно многообразных клинических проявлений ХОБЛ необходимо выделить те стадии основной патологии, при которых возникают признаки системного заболевания. Абнормальный по своей природе воспалительный процесс изначально локализуется в дыхательных путях и легочной паренхиме, но на определенных стадиях болезни проявляются его системные эффекты. Табакокурение относится к факторам риска, способствующим развитию и прогрессированию ХОБЛ, но с ним также связано возникновение патологических процессов в легких и системных воспалительных реакций: системного окислительного стресса, дисфункции эндотелия сосудов, возрастания активности прокоагулянтных факторов, амплификации онкогенов и др.

! Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ являются хакексия, гипотрофия и атрофия скелетных мышц, артериальная гипертензия, ИБС, сердечная недостаточность, васкулопатии малого круга кровообращения, инфекционные заболевания дыхательных путей и онкологические заболевания.

Прогноз наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с группой сердечно-сосудистых заболеваний. Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Одной из причин, ведущей к развитию внезапной смерти, является нарушение сердечного ритма.

Данная клиническая проблема нуждается в более глубоком анализе, чем проведенный в настоящее время.

Суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных ХОБЛ, однако следует отметить вариабельность сведений, представленных в литературе. Значительные колебания данных по аритмиям у больных ХОБЛ объясняются различными популяциями участвующих в исследовании пациентов, фазами заболевания и степенью выраженности клинических проявлений ХОБЛ, а также методическими условиями регистрации и мониторинга ЭКГ. Несомненно, большую роль играют сопутствующая ИБС и наличие левожелудочковой недостаточности. Другой важной причиной возникновения эпизодов аритмии при ХОБЛ является прием определенных лекарственных средств: теofilлина, дигоксина, агонистов β -рецепторов. С учетом многообразия перечисленных условий возникновения аритмий у больных ХОБЛ дать полную характеристику этой клинической проблемы затруднительно.

Однако в последние годы наметился и определенный прогресс в ее изучении.

Эпидемиология аритмий у больных ХОБЛ и их связь со смертельными исходами была изучена в исследовании датских ученых Copenhagen City Heart Study [1]. В этом уникальном эпидемиологическом исследовании было показано, что ХОБЛ ассоциируется с высокой частотой нарушения ритма сердца. Частота фибрилляции предсердий находится в зависимости от показателей нарушения вентиляционной функции легких. Так, у больных ХОБЛ, у которых в анамнезе не было указаний на перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий возникала в 2 раза чаще при значении объема форсированного выдоха за 1-ю с (FEV1) <60%. Контрольную группу составили больные ХОБЛ с показателями FEV1 >60%.

При обострении ХОБЛ внезапная смерть встречается относительно часто. L. Fusco и соавт. исследовали группу из 590 пациентов в период обострения ХОБЛ, поступивших в университетскую клинику [2]. Исход заболевания оценивался ретроспективно. Смертность составила свыше 14%; логистический регрессионный анализ установил 4 независимых фактора риска летального исхода: возраст, значение альвеоло-артериального градиента >41 мм рт. ст., желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной внезапной смерти у больных ХОБЛ в период обострения.

В последние годы проблема аритмий у больных ХОБЛ при различных стадиях заболевания и в периоде обострения привлекает все большее внимание. Так, в исследовании R.E. Kleiger и соавт. аритмия встречалась в 84% случаев, суправентрикулярная тахикардия – в 52%; преобладали желудочковые формы нарушения (74%) [3]. Авторы также пришли к заключению, что снижение показателей FEV1 является фактором, влияющим на частоту регистрируемых аритмических эпизодов.

В другом исследовании, проведенном Н.Т. Shih соавт., было показано, что при выраженной гипоксемии у больных ХОБЛ суправентрикулярная тахикардия регистрировалась более чем в 69% случаев, часто выявлялись желудочковые формы нарушения ритма сердца (83%), особенно у пациентов с периферическими отеками ног, гиперкапнией и другими признаками легочного сердца [4]. Эти наблюдения позволили авторам сделать вывод о том, что при развитии легочного сердца у больных ХОБЛ можно прогнозировать возникновение желудочковых аритмий, которые могут являться причиной внезапной смерти.

Однако количество эпидемиологических исследований по вопросу аритмий у больных ХОБЛ явно недостаточно; остается много нерешенных вопросов: в частности, практически не изучена роль вторичной легочной гипертензии, а также влияние лекарственных препаратов, назначаемых кардиологическим больным с целью контроля артериального давления и сердечного ритма, – β -блокаторов. Патогенез развития аритмий у больных ХОБЛ носит мультифакториальный характер. Среди факторов, провоцирующих развитие аритмий, выделяют лекарственные средства, которые назначаются таким пациентам, дисфункцию автономной проводниковой системы сердца, ИБС, артериальную гипертензию, дисфункцию левого и правого желудочка, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. Среди прочих аритмогенных факторов также указываются гипокалиемия, гипомagneмия, респираторный ацидоз.

! Среди значительного многообразия лекарственных средств, которые применялись при ХОБЛ, наиболее изучены аритмогенные эффекты теofilлина и его дериватов.

С назначением ксантиновых дериватов связывают такие аритмии, как синусовая тахикардия, преждевременные предсердные сокращения, суправентрикулярная тахикардия, предсердная фибрилляция, унифокальная и мультифокальная предсердная тахикардия, желудочковые аритмии. Возникновение как предсердных, так и желудочковых аритмий находится в прямой зависимости от концентрации теofilлина в сыворотке крови. Терапевтическое окно теofilлина колеблется в пределах 10–15 мг/л. Токсическим эффектам данного препарата могут способствовать табакокурение, прием макролидов, антигистаминных лекарственных

средств. Определенное значение в развитии аритмогенных эффектов теofilлина имеют возраст и такие сопутствующие заболевания, как ИБС, патологии печени и некоторые другие.

В исследовании G. Bittar и соавт. изучалась связь между концентрацией теofilлина в сыворотке крови и развитием эпизодов аритмий у 100 больных ХОБЛ, поступивших в клинику в период обострения заболевания [5]. В возникновении аритмий учитывались многие факторы: концентрация дигоксина, α_2 -агонистов, концентрация калия и целый ряд других параметров. Авторы пришли к выводу, что аритмогенные эффекты обусловлены, в первую очередь, приемом теofilлина. Аритмии сердца, ряд из которых были отнесены к угрожающим жизни (например, желудочковая тахикардия, политопная желудочковая экстрасистолия и др.), развивались даже на фоне терапевтической концентрации теofilлина.

Следует обратить особое внимание на период обострения ХОБЛ, когда у тяжелых больных развивается дыхательная недостаточность, нарастают проявления гипоксемии, и врачи включают в лечебные программы амиофиллин внутривенно. На этом этапе создаются условия для проявления аритмогенного действия амиофиллина.

! Борьба с гипоксемией является важной частью терапии ХОБЛ, которая позволяет не только вывести пациента из состояния обострения, но и предотвратить нежелательные побочные реакции значительной группы лекарственных средств, включая теofilлин и его дериваты.

Следующую группу препаратов, широко применяемых при ХОБЛ, составляют агонисты β -рецепторов. В повседневной клинической практике наиболее часто используется салбутамол; его назначают в виде дозированных ингаляций, раствор салбутамола в дозе 5 мг ингалируют через небулайзер, вводят внутривенно в виде раствора. Мало учитывается тот факт, что посредством небулайзера салбутамол применяется в достаточно высокой дозе – 2,5–5 мг и в особо тяжелых случаях его доза может быть еще выше. При приеме высоких доз препарата он оказывает влияние на активность синусового узла: меняется взаимоотношение временных параметров фаз электрофизиологической активности и покоя. Салбутамол увеличивает время проведения импульса через атриовентрикулярный узел, снижая рефрактерное время возбудимости узла, а также миокарда. Все перечисленное позволяет отнести салбутамол к лекарственным средствам с проаритмогенным эффектом.

Однако в общей клинической практике с назначением салбутамола не связывают развитие серьезных нарушений сердечного ритма. Метаанализ 33 рандомизированных плацебо контролируемых исследований, посвященных исследованию воздействия β -агонистов при ХОБЛ, показал, что однократное применение лекарственного средства приводит к увеличению числа сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 9 мин⁻¹. К другим эффектам относится снижение концентрации калия в среднем на 0,36 ммоль/л и хлора на 0,18–0,54 ммоль/л. β -Адренергические агонисты ассоциируют с нежелательными эффектами в работе сердца, в основном это связано с их влиянием на возникновение синусовой тахикардии [6]. Потенциально эту группу препаратов необходимо рассматривать как лекарственные средства, имеющие следующие нежелательные действия: они увеличивают синусовую тахикардию, выявляют или усугубляют ишемию миокарда, сердечную недостаточность, сердечные аритмии и могут стать причиной внезапной смерти. Следует подчеркнуть, что указанные побочные эффекты особенно часто проявляются у тех больных, у которых ХОБЛ протекает на фоне сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания.

В последние годы внимание приковано и к побочным эффектам длительно действующих β -агонистов (ДДБА). Дискуссия возникла после обсуждения случаев внезапной смерти в афроамериканской популяции больных, получавших сальметерол. Современная трактовка полученных данных основана на оценке синдрома QT. При увеличении интервала QT >0,45 мс ДДБА способны оказывать аритмогенное действие. Эти изменения могут носить врожденный характер или же приобретаться человеком в процессе приема лекарственного средства; клинический опыт последних лет лег в основу современных клинических рекомендаций. При

назначении ДДБА рекомендуется выполнять ЭКГ и измерять продолжительность интервала QT. В тех случаях, когда продолжительность QT >0,45 мс, не рекомендуется назначать ДДБА на длительное время. Если пациенты применяют данные препараты регулярно, рекомендуется по истечении 1 мес исследовать продолжительность интервала QT с помощью ЭКГ; если она стала превышать указанные физиологические параметры, следует отказаться от дальнейшего применения β -агонистов.

Автономная дисфункция сердца проявляется в удлинении интервала QT. Синдром удлиненного интервала QT носит как врожденный, так и приобретенный характер. На рисунках 1, 2 представлены серии ЭКГ, демонстрирующие синдром пролонгированного интервала QT и развитие желудочковой тахикардии. Здесь можно проследить трансформацию комплекса QRS, которому предшествовало удлинение интервала QT. На этот процесс оказывают влияние различные факторы. Среди них – врожденные нарушения проводящей системы автономной сердечной деятельности (синдромы Jervell, Lange-Nielsen, Romano-Ward), а также идиопатические нарушения проводимости.



Рис. 1. Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes) – атипичная, быстро развивающаяся и необычная форма желудочковой тахикардии, которая характеризуется постоянным изменением оси полиморфных комплексов QRS



Рис. 2. Полиморфная желудочковая тахикардия torsade de pointes, связанная с удлинением интервала QT. Запуску тахикардии предшествует укорочение интервала RR за счет парной желудочковой экстрасистолы, компенсаторная пауза которой сменяется длинным запускающим циклом

В случаях приобретенного пролонгированного интервала QT большое значение придается метаболическим расстройствам: гипокалиемии, гипомагниемии, гипокальциемии, гипотиреозу, анорексии. На длительность интервала QT может оказывать влияние прием некоторых лекарственных средств: хинидина, амиодарона, соталола, дизопирамида, антимикробных препаратов (макролидов, пентамидина, фторхинолонов), антигистаминных препаратов, лекарственных средств с психотропным эффектом.

Относительно мало изучена связь между респираторной недостаточностью, развивающейся у больных ХОБЛ, с дисфункцией левого желудочка и возникновением желудочковых аритмий. В работе R.A. Incalzi и соавт. у больных ХОБЛ исследовали связь между функцией левого желудочка и сердечными аритмиями [7]. Желудочковая аритмия мониторировалась в течение 24 ч, исследование повторялось по мере того, как происходило улучшение клинических проявлений дыхательной недостаточности. Диастолическая дисфункция левого желудочка является одним из факторов, способствующих развитию желудочковых аритмий. Авторы обнаружили прямую зависимость между выраженностью проявлений дыхательной недостаточности и диастолической дисфункцией левого желудочка, в то время как показатели газового состава крови и клиническая картина не коррелировали с аритмическими эпизодами.

В клинической практике рекомендуется дать более детальную диагностическую оценку возникшим эпизодам желудочковых аритмий, возникших на фоне диастолической дисфункции левого желудочка, так как за этими проявлениями могут скрываться ишемия миокарда, безболевые формы стенокардии и перегрузка правого желудочка при формировании легочного сердца.

Необходимо подчеркнуть, что при развитии аритмии всегда происходит и ухудшение клинических проявлений респираторной недостаточности. Т.Н. Cheong и соавт. установили, что при максимальной нагрузке у больных ХОБЛ не возникают новые аритмические эпизоды [8]. К большому сожалению, исследователи нарушений сердечного ритма, возникающих у больных ХОБЛ, впоследствии к этой теме не обращались.

Особое место в изучении аритмий сердца у больных ХОБЛ занимает мультифокальная предсердная тахикардия. Основными морфологическими признаками этой формы нарушения ритма сердечных сокращений являются дискретность зубца Р, по крайней мере, в 3 формах, которая лучше регистрируется в отведениях I, II и III, ЧСС >100 мин⁻¹, разные интервалы P-R и P-R, R-R.

Мультифокальная предсердная тахикардия (рис. 3) в значительной степени ассоциируется с развитием дыхательной недостаточности – в противовес мнению, что ее возникновение связано с функциональными изменениями в работе сердечной мышцы. Прогноз течения ХОБЛ при появлении этого типа сердечной аритмии принято считать неблагоприятным.



Рис. 3. Мультифокальная предсердная тахикардия
Примечание: зубец Р в III отведении. Представлено 3 морфологических варианта: В – бифазный, U – вертикально расположенный, I – инвертированный зубец

Лечебные программы аритмий сердечной деятельности у больных ХОБЛ имеют целый ряд особенностей.

Важное место отводится коррекции кислотно-щелочного равновесия, а также гипокалиемии, гипомагниемии, терапии кислородом. Принципиально значимы лечебные мероприятия, направленные на профилактику или лечение ишемии миокарда. Необходимо исключить препараты, которые могут влиять на удлинение интервала QT.

К ним относятся макролиды, противогрибковые и антигистаминные средства. Обычно рекомендуют отказаться от назначения теофиллина и его дериватов, если посредством ЭКГ выявляется удлинение интервала QT.

Специфическая антиаритмическая терапия значительно варьирует в зависимости от тяжести клинических проявлений ХОБЛ, сопутствующих заболеваний и целого ряда индивидуальных реакций каждого больного. Пациенты, у которых при проведении ЭКГ регистрируется асимптоматическая вентрикулярная аритмия, как правило, не нуждаются в назначении специальных лекарственных средств, по крайней мере, необходимо придерживаться сдерживающей тактики в назначении лечения. При развитии клинических симптомов – гемодинамического коллапса, ишемии миокарда, острой левожелудочковой недостаточности – показана кардиоверсия. Наиболее часто избираются антиаритмические препараты класса IA: хинидин, прокаинамид и дизопирамид. В 2006 г. Американское и Европейское общества кардиологов выработали совместные рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных с обструктивными заболеваниями легких. В этом документе подчеркивается большое значение борьбы с гипоксемией, ацидезией; преимущество отдается недигидропиридиновой группе блокаторов кальциевых каналов – дилтиазему, верапамилу. Также указывается, что следует избегать назначения теофиллина, β -агонистов, β -блокаторов, аденозина.

При суправентрикулярной тахикардии хорошо зарекомендовало себя назначение блокаторов кальциевых каналов, амиодарона, дигиталиса, флекаинида. Наибольший антиаритмический эффект достигался при внутривенном введении верапамила. При мультифокальной предсердной тахикардии предпочтение отдается верапамилу, также рекомендуется применение метопролола. Обсуждая антиаритмическую терапию пациентов с ХОБЛ, необходимо подчеркнуть роль верапамила, который чаще всего назначается этой категории больных. Важной особенностью такой терапии является выполнение условий протокола ее назначения. Верапамил изначально вводится внутривенно в дозе 1 мг. Эффективность антиаритмического действия оценивается через 1-2 мин, при неэффективности дозу увеличивают до 4 мг и вводят медленно в течение 5 мин. Если антиаритмический эффект не наступил и проведение по атриовентрикулярному узлу не нарушено, можно дополнительно ввести дозу 5 мг. Интервал между введением верапамила должен составлять 10 мин, и при этом необходимо мониторное ЭКГ-наблюдение. При достижении антиаритмического эффекта терапию необходимо продолжить, назначив верапамил per os по 80 мг каждые 6 ч.

Из всех существующих β -блокаторов предпочтение необходимо отдать метопрололу, который назначают в дозе по 50-100 мг 2 р/сут. Ведутся исследования безопасности применения эсмолола у больных с обструктивными нарушениями функции дыхания.

Сочетание артериальной гипертензии и ХОБЛ достаточно распространено в клинической практике. Часто больные с этими формами сочетанных болезней входят в одну и ту же возрастную группу.

Трудности ведения этой категории пациентов связаны, в первую очередь, с тем, что некоторые антигипертензивные лекарственные средства могут вызывать эффект бронхоконстрикции, тем самым усугубляя течение ХОБЛ.

Общие рекомендации основаны на предельно осторожном назначении β -блокаторов, в меньшей степени эта тактика распространяется на группу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Необходимо подчеркнуть патогенетическую роль гипоксемии в развитии артериальной

гипертензии. Эту проблему пульмоногенной артериальной гипертензии разрабатывал Н.М. Мухарлямов. При ведении больных с ХОБЛ и признаками дыхательной недостаточности лечение артериальной гипертензии необходимо начинать с ингаляций кислородом и улучшения вентиляционных показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Ингаляции кислородом или же более активная респираторная поддержка (неинвазивная вентиляция легких, а также комбинированная ингаляционная терапия β -агонистами и кортикостероидами) часто позволяют добиться положительных результатов в контроле над течением артериальной гипертензии.

В настоящее время существуют обширные данные по вопросу эффективности и безопасности β -блокаторов в лечении больных БА и ХОБЛ. Если у пациентов имеются признаки обратимой обструкции дыхательных путей, то с высокой степенью вероятности β -блокаторы будут проявлять эффекты бронхоконстрикции, более того, содействовать развитию резистентности к действию агонистов β -рецепторов. Такими свойствами обладают β -блокаторы, которые назначают в виде глазных капель при лечении глаукомы. Клиническая эффективность селективных β_1 -блокаторов была изучена S. Salpeter и соавт.: авторы выполнили метаанализ, в который вошли данные рандомизированных плацебо контролируемых двойных слепых исследований [9]. Изучались результаты однократного применения кардиоселективных β -блокаторов и их влияние на FEV1, также оценивалась эффективность агонистов β -рецепторов короткого действия. Были проанализированы 19 исследований однократного приема β_1 -блокаторов и 10 исследований, в которых данная группа лекарственных средств применялась длительно. Снижение FEV1 было отмечено в 7,9% случаев, однако ответ на прием бронходилататоров был эффективным у >13% пациентов. Авторы метаанализа делают вывод, что кардиоселективные β -блокаторы не вызывают заметного ухудшения вентиляционной функции при бронхообструктивном синдроме. Однако следует подчеркнуть, что речь шла о больных с легкой и средней степенью тяжести обструкции. Эту группу препаратов целесообразно сохранять при лечении ИБС, артериальной гипертензии.

Длительный прием β -блокаторов также не сопровождался ухудшением функции дыхания у больных ХОБЛ. Точный механизм развития бронхоконстрикции после назначения этих препаратов недостаточно изучен. Предполагается, что в развитии бронхоспазма участвует парасимпатический отдел нервной системы, поэтому с профилактической целью показано назначение ипратропия бромид [10].

ИАПФ вызывают сухой непродуктивный кашель более чем в 20% случаев, и у некоторых больных даже могут развиваться типичные приступы БА. Эта группа лекарственных средств не может рассматриваться как терапия 1-й линии в лечении артериальной гипертензии у больных ХОБЛ.

Альтернативой являются блокаторы рецепторов ангиотензина II. Эти препараты не провоцируют развитие кашля, не описаны случаи ятрогенной БА. По своей эффективности и безопасности они могут быть сопоставимы с блокаторами кальциевых каналов.

Диуретики – другая группа лекарственных средств, которая широко применяется в лечении артериальной гипертензии. Однако их длительный прием может приводить к таким нежелательным явлениям, как гипокалиемия, гипомагниемия, которые усиливаются в результате постоянного применения агонистов β -рецепторов и глюкокортикостероидов (ГКС). Другая проблема, которая усугубляется при назначении диуретиков у больных ХОБЛ, – это их негативное влияние на метаболический алкалоз. Декompенсированные формы метаболического алкалоза могут сопровождаться супрессией вентиляционного драйва, что приводит к увеличению степени гипоксемии. Из существующих разнообразных лекарственных средств с диуретическим эффектом рекомендуется назначать умеренные дозы гидрохлортиазид (до 25 мг). Его низкие дозы могут оказаться эффективнее, чем быстрое, но более опасное в силу побочных реакций действие других групп препаратов-диуретиков.

Лидирующую роль в терапии артериальной гипертензии у больных ХОБЛ играют блокаторы кальциевых каналов. Широкое применение нашли производные дигидропиридина, такие как нифедипин. Препараты этой группы, как правило, позволяют достаточно быстро установить контроль над артериальной гипертензией. Следует также подчеркнуть их положительное влияние на регуляцию тонуса гладких мышц бронхов, эффект ингибиции дегрануляции тучных клеток и потенцирование дилатационного эффекта β -агонистов. Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии включают назначение блокаторов кальциевых каналов в качестве монотерапии или же в комбинации с низкими дозами тиазидовых производных.

Последняя группа лекарственных средств, которую следует обсудить, относится к блокаторам с симпатической активностью – агонистам α_2 -рецепторов. Такие препараты, как клонидин, метилдопа, должны с осторожностью назначаться при лечении артериальной гипертензии у этой категории больных.

Продолжение следует.